



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“Caracterización del perfil de aminoácidos y acilcarnitinas en los pacientes con síndrome colestásico neonatal prolongado en los últimos 10 años, en un hospital de tercer nivel.”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN:  
**GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**DRA. KARLA MARGARITA SABILLÓN MONTOYA**

TUTOR:

**DRA. FLORA E. ZÁRATE MONDRAGÓN**

**DRA. MARCELA B. VELA AMIEVA**



CIUDAD DE MÉXICO 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

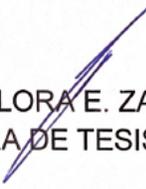
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL DE AMINOÁCIDOS Y  
ACILCARNITINAS EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME  
COLESTÁSICO NEONATAL PROLONGADO EN LOS ÚLTIMOS 10  
AÑOS, EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA ROSA VALENTINA VEGA RANGEL  
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

  
DRA. FLORA E. ZARATE MONDRAGON  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO GASTROENTEROLOGIA Y  
NUTRICION PEDIATRICA

  
DRA. FLORA E. ZARATE MONDRAGON  
TUTORA DE TESIS

DRA. MARCELA B. VELA AMIEVA  
TUTORA DE TESIS



<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Marco teórico</b> .....	<b>5</b>
<b>2 Planteamiento del problema</b> .....	<b>17</b>
<b>3 Pregunta de investigación:</b> .....	<b>17</b>
<b>4 Justificación</b> .....	<b>18</b>
<b>5 Objetivos</b> .....	<b>18</b>
5.1 Objetivo General .....	18
5.2 Objetivos Específicos.....	18
<b>6 Diseño del estudio</b> .....	<b>18</b>
6.1 Universo del estudio:.....	19
6.2 Población objetivo .....	19
6.3 Población elegible.....	19
6.4 Criterios de inclusión .....	19
6.5 Criterios de exclusión.....	19
6.6 Criterios de eliminación .....	19
<b>7 Variables del estudio</b> .....	<b>20</b>
<b>8 Descripción de estudio</b> .....	<b>25</b>
<b>9 Recursos materiales y humanos</b> .....	<b>25</b>
<b>10 Tamaño de la muestra:</b> .....	<b>26</b>
<b>11 Análisis estadístico</b> .....	<b>26</b>
<b>12 Aspectos Éticos</b> .....	<b>26</b>
<b>13 Cronograma</b> .....	<b>26</b>
<b>14 Presupuesto:</b> .....	<b>27</b>
<b>15 RESULTADOS</b> .....	<b>27</b>
<b>16 Discusión</b> .....	<b>34</b>
<b>17 conclusiones</b> .....	<b>36</b>
<b>18 Bibliografía</b> .....	<b>37</b>
<b>19 Anexo</b> .....	<b>41</b>

## AGRADECIMIENTO

Agradecemos a la M. en C. Isabel Ibarra González por su asistencia técnica para la obtención de los resultados.

Nuestra gratitud al Instituto Nacional de Pediatría por permitir realizar dicho estudio, especialmente al Servicio de Gastroenterología y Nutrición en labor de los niños mexicanos y al Servicio de Tamiz y Errores Innatos del Metabolismo por su extraordinaria labor vanguardista.

*"Cuando se trata de los niños que vienen al mundo, ningún sacrificio de los adultos será juzgado demasiado costoso o demasiado grande."*

Papa Francisco

# 1 MARCO TEÓRICO

El síndrome colestásico neonatal prolongado se define como la presencia de bilirrubina total (BT)  $\leq 5$  mg/dl, con bilirrubina directa (BD)  $>1$  mg/dl o BT  $> 5$  mg/dl con BD  $\geq 20\%$ . Fisiológicamente se define como la disminución del flujo biliar, asociado a la presencia histológica de pigmentos biliares en los hepatocitos y conductos biliares. Causando acumulación en sangre y tejidos extrahepáticos de sustancias normalmente excretadas en la bilis con elevación de BD de al menos 14 días de evolución. (1)

El síndrome colestásico neonatal prolongado afecta aproximadamente 1 de cada 2500 recién nacido a término, siendo patológica en el 100% de los casos, asociada a una disfunción hepatobiliar, que puede presentar secuelas irreversibles en casos en que se realiza el diagnóstico de forma tardía. Esta patología debe diferenciarse de la ictericia fisiológica del lactante, la cual se presenta posterior a las 24 horas de vida, con elevación de la bilirrubina indirecta (BI). Para esto debe hacerse la medición de bilirrubina, siendo compatible con síndrome colestásico la elevación de la fracción indirecta, según los puntos de corte presentados previamente. La causa más común de síndrome colestásico en los primeros meses de vida es la atresia de vías biliares (25-40%), seguida por las alteraciones monogénicas (25%) y las causas desconocidas o multifactoriales (1). Algunos estudios recomiendan que durante los primeros 5 días de vida el valor para sospechar colestasis sea una BD entre 0.3-0.4 mg/dl o el 10% de la BT(2). Estas patologías requieren un diagnóstico oportuno para brindar el manejo médico y/o quirúrgico, con el fin de mejorar el pronóstico. De acuerdo con la literatura mundial, las causas para que se desarrolle una derivación tardía incluyen el alta hospitalaria temprana de los recién nacido, un seguimiento inadecuado de la ictericia persistente, a la mejoría de la hiperbilirrubinemia indirecta fisiológica con persistencia de colestasis, la falta de una visita estándar de niño sano al mes de vida, falsa seguridad por la aparición de heces pigmentadas, niveles fluctuantes de bilirrubina sérica y diagnóstico erróneo de ictericia asociada a la leche materna (3).

Un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría presentó la experiencia de 10 años en el diagnóstico de síndrome colestásico neonatal prolongado, en el que se evidencia que la población es heterogénea y con datos similares a la literatura internacional. Se encontró como etiologías más frecuentes la hepatitis neonatal idiopática (40.7%), seguido por la atresia de vías biliares (29.3%), el síndrome de Alagille (7.3%), la hepatitis neonatal por virus CMV (4.1%), los quistes de colédoco (2.4%), hepatitis neonatal por virus herpes (1.6%), hepatitis neonatal por parvovirus (0.8%), hepatitis neonatal por bacterias (0.8%), galactosemia (0.8%) y otras causas (12.2%). Se reportó dentro de la presentación clínica acolia y coluria en el 100 % de pacientes con atresia de vías biliares. El hallazgo por ultrasonido de hígado y vías biliares más frecuente fue hepatomegalia (30,1%), la gammagrafía se reportó como excretora en 37,4% de los pacientes. La histopatología más frecuentemente encontrada fue la hepatitis neonatal en 52% de los pacientes (4).

## **Causas de colestasis:**

**Hepatitis neonatal:** es un grupo heterogéneo, pero con resultado morfológico similar. Incluye la hepatitis idiopática, de origen viral (*citomegalovirus*, *herpes*, *rubeola*, *Echovirus*, *Reovirus tipo 3*, *adenovirus*, *Coxsackievirus*, *enterovirus: parvovirus B19*, *hepatitis B*, *VIH*); y de origen bacteriano

o parasitario: sepsis, infecciones del tracto urinaria, sífilis, listeriosis, tuberculosis, toxoplasmosis y malaria, entre otras.

Dentro de la infección congénita TORCH (*Toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, y herpes simple*) las manifestaciones son similares, incluye hepatoesplenomegalia, ictericia, neumonitis, Petequias o *rash* purpúrico, tendencia a la prematuridad o retraso de crecimiento intrauterino. En estos casos se debe realizar serología IgM con posteriores técnicas de PCR. La toxoplasmosis se relaciona con infección prenatal en el tercer trimestre de gestación con predominio de hepatitis neonatal, coriorretinitis, hidrocefalia o microcefalia y calcificaciones intracelulares (calcificaciones) asociado a nistagmos y otros signos de aumento de la presión intracerebral. La rubeola se presenta de forma diversa con retraso en el crecimiento intrauterino, anemia/trombocitopenia, cardiopatía congénita (conducto arterioso persistente o estenosis de la arteria pulmonar), cataratas, coriorretinitis, retraso neurodesarrollo y sordera neurosensorial, asociado a hiperbilirrubinemia conjugada con hepatoesplenomegalia. El principal hallazgo en biopsia hepática es la hepatitis de células gigantes.

El *citomegalovirus* (CMV) es el virus más común (1-2% afectación en recién nacido) con manifestación de ictericia en un 60-80% acompañado de hepatoesplenomegalia, *rash* petequeal, en casos extremos asociado a falla hepática. Su afectación principal es el sistema nervioso central, el diagnóstico se realiza con la identificación del CMV en las primera 4 semanas de vida. La biopsia hepática también reporta hepatitis de células gigantes.

El herpes simple lleva a afectación sistémica con encefalitis. Es común la falla hepática con un patrón en histología de necrosis con inclusiones del virus en hepatocitos intactos. Cuando se presente con insuficiencia hepática neonatal de patrón agudo, se debe iniciar aciclovir, incluso con los resultados de las pruebas de diagnóstico aún pendientes.

La sífilis congénita causa retraso en el crecimiento intrauterino y subsecuente retraso del crecimiento postnatal, anemia severa y trombocitopenia, síndrome nefrótico, periostitis, secreción nasal, erupción cutánea, linfadenopatía difusa y hepatomegalia. La afectación del sistema nervioso central ocurre hasta en un 30% de los lactantes. La ictericia puede estar presente dentro de las 24 h posteriores al nacimiento o desarrollarse después del tratamiento, en algunos casos con una evolución grave.

La varicela puede presentarse dentro de los primeros 14 días de vida. Tiene predominio en prematuros y la ictericia solo se presenta cuando hay afectación sistémica.

Habitualmente los virus hepatotropos (*hepatitis A, B y C*) no causan ictericia en este grupo de edad, a menos que exista un patrón agudo de falla hepática o hepatitis severa posterior a un período de incubación. La infección por VIH rara vez provoca hiperbilirrubinemia conjugada en un neonato, aunque si puede acompañarse de hepatoesplenomegalia, es más común que se presente como ictericia y hepatitis a los 6 meses de vida.

La infección por parvovirus se presenta con un patrón crónico de falla hepática similar a la hemosisiderosis, con la afectación característica eritropoyesis dérmica (erupción de muffin de arándanos), hepatomegalia, hiperbilirrubinemia conjugada y coagulopatía severa.

La sepsis por virus entéricos (*echovirus*, *coxsackie*, *adenovirus*) puede provocar infección sistémica en el recién nacido, con hepatitis severa con patrón agudo de falla hepática. Clínicamente se observan letárgicos, ictericos con valores elevados de aminotransferasa y coagulopatía severa. La diferencia característica con el *virus coxsackie* es la presentación asociada a miocardiopatía o falla cardíaca.

La hiperbilirrubinemia conjugada puede ocurrir junto con sepsis o infección extrahepática localizada. Las aminotransferasas séricas pueden estar ligeramente elevadas. El hígado y el bazo no están agrandados. En los niños, la infección más común es una infección del tracto urinario, que generalmente es clínicamente silenciosa.(5)

### **Obstrucción de vía biliar**

La atresia de vías biliar (AVB) es el trastorno hepático corregible quirúrgicamente más común en la infancia y afecta esporádicamente a uno de cada 8000 (Extremo Oriente, Oceanía) a 16 000 bebés nacido vivos en Europa y América del Norte. Está claro que la BA no es una enfermedad única con una etiología definida siendo un fenotipo caracterizado por la obliteración biliar extrahepática o la ausencia relacionada con una serie de conductos intrahepáticos anormales que a menudo carecen del patrón de ramificación habitual de los conductos maduros. Son tres entidades específicas que parecen compartir suficientes similitudes para ser consideradas homogéneas. La atresia de vías biliar quística se define como cambios quísticos de una vía biliar obliterada con muy buen pronóstico con la cirugía de Kasai. La atresia de vías biliares es progresiva y se presenta como ictericia persistente, heces pálidas y orina oscura en un niño por lo demás sano. Puede haber otros modos de presentación poco comunes, como la tendencia hemorrágica inducida por vitamina K, pero los signos reales de enfermedad hepática crónica, como hipertensión portal, ascitis y esplenomegalia, tardan en aparecer (> 3 meses).

El quiste de colédoco se caracteriza por dilataciones congénitas del árbol biliar, con mayor predilección en niños, población asiática (1 en 13,000) y mujeres 4:1. 80% se diagnostica en los primeros años de vida. Se sospecha que la causa es congénita, pero se desconoce la etiología exacta. Con respecto a la unión pancreatobiliar anómala (APBDU), se considera que el deterioro de la vacuolización crea una estenosis donde el conducto pancreático se inserta en el conducto biliar superior e inferior, lo que lleva a la dilatación del conducto biliar común. La manifestación clínica varía, pero la más común es el dolor abdominal inespecífico en mayores de 1 año. La tríada clásica descrita (ictericia, dolor abdominal y masa en cuadrante superior derecho) es rara en la población pediátrica. En el primer año de vida se observa ictericia, heces hipocólicas, más raro podría presentarse como obstrucción duodenal y perforación intestinal. El manejo es quirúrgico y el pronóstico depende de la resección del quiste (6).

Si se sospecha atresia de vías biliar, la CPRE (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) puede servir como una herramienta de diagnóstico beneficiosa adicional confiable, precisa y segura en casos poco claros de niños que presenten hipoacolia o acolia. En una experiencia en Alemania en un hospital de tercer nivel la CPRE permitió el diagnóstico en el 73% de los casos en los que se sospechó atresia de vías biliar.(7)

El Síndrome de Alagille también conocido como displasia artero-hepática, es un desorden multisistémico asociado a la alteración de las vías de señalización NOTCH, más común por la mutación JAG1, con una pequeña proporción por mutaciones en el NOTCH2. Siendo la principal afectación hepática aproximadamente en un 95% sucede en los primeros 3 meses de vida manifestándose como ictericia secundaria a hiperbilirrubinemia conjugada con hipoacolia, con elevación de ácidos biliares séricos y elevación de la función hepática, acompañado de prurito, falla de medro y xantomas. La biopsia hepática presenta escasez de los conductos biliares intrahepáticos, aunque en el recién nacido puede observarse en ocasiones proliferación ductal, generalmente con inflamación portal, lo que puede llevar a un diagnóstico erróneo de atresia de vías biliar. La escasez de los conductos biliares parece ser progresiva, presente en el 60% de los lactantes menores de 6 meses y en el 95% después de los 6 meses. La enfermedad hepática es progresiva, que eventualmente causa cirrosis e insuficiencia, con posterior requerimiento de trasplante de hígado (15% de los casos). La afectación cardíaca sucede en 90% de los casos. La afectación del tracto de salida pulmonar es el tipo más común de cardiopatía congénita, con alguna forma de estenosis pulmonar periférica (SPP) que afecta al menos a dos tercios de los casos. La tetralogía de Fallot (TOF) es la anomalía estructural compleja más común y ocurre hasta en el 16% de los casos. Otras malformaciones incluyen comunicación interventricular, comunicación interauricular, estenosis aórtica y coartación de la aorta y se ha informado síndrome del corazón izquierdo hipoplásico en un paciente con delección 20p12. Inclusive podría ser la única manifestación del ALGS.

La fibrosis hepática congénita se caracteriza por fibrosis hepática, hipertensión portal y enfermedad quística renal. La presentación típica de la fibrosis hepática congénita es en forma de hipertensión portal, en adolescentes y adultos jóvenes. Existe reporte de caso de síndrome colestásico neonatal prolongado con rápida evolución (8).

### **Defectos en la producción de ácidos biliares**

Los defectos en la síntesis de ácidos biliares son la primera etiología con afectación genética. Los ácidos biliares se producen en el hepatocito a partir del colesterol mediante 14 pasos enzimáticos, cuya transcripción está codificada en un gen específico. La colestasis hepatocelular es secundaria a toxicidad secundaria a retención anormal de ácidos biliares intermediarios y la disminución de producción ácidos grasos llevando a flujo biliar insuficiente. La presentación clínica varía entre los siete trastornos, sin embargo, las características distintivas de la enfermedad son ictericia, colestasis, transaminasas elevadas, deficiencia de vitaminas liposolubles asociada con niveles bajos de  $\gamma$ -glutamyl transferasa (GGT) y niveles bajos de ácidos biliares séricos.

El diagnóstico se realiza analizando la orina en busca de especies de ácidos biliares normales y anormales con el uso de espectroscopía de bombardeo de átomos rápidos (FABS), que puede identificar la "huella digital" del error congénito por el patrón de ácidos biliares presentes.(9). Hay nueve defectos conocidos de la síntesis de ácidos biliares, que incluyen la deficiencia de oxisterol 7 $\alpha$ -hidroxilasa, la deficiencia de  $\Delta$ 4-3-oxoesteroide-5 $\beta$ -reductasa, la deficiencia de 3 $\beta$ -hidroxi- $\Delta$ 5-C27-esteroide deshidrogenasa, la xantomatosis cerebro tendinosa (también conocida como

deficiencia de esteroles 27-hidroxilasa), deficiencia de  $\alpha$ -metilacil-CoA racemasa y síndrome de Zellweger (también conocido como síndrome cerebro hepatorenal).(10)

### **Defectos en el metabolismo de las bilirrubinas**

El Síndrome de Gilbert se caracteriza por una hiperbilirrubinemia no conjugada moderada, crónica o recurrente. Los valores de bilirrubinas no conjugada varían de 1 a 4 mg/dl, sin presentar alteración en las pruebas de funcionamiento hepático. Frecuentemente los pacientes se observan ictericos en periodos de ayuno o durante infecciones virales no específicas. Tiene un excelente pronóstico en cuanto a esperanza de vida y salud. Raramente se manifiesta antes de la adolescencia, se observa en neonatos con ictericia no hemolítica.

El Síndrome de Crigler-Najar tipo I y tipo II, generalmente es autosómico recesivo asociado a mutación en el complejo UGT, siendo el tipo I la falta completa de función UGT1A1 mientras que el tipo II la actividad esta reducida. La mejor forma de diferenciar es la respuesta al fenobarbital donde el tipo II al estimular la hiperplasia del retículo endoplásmico disminuyo los niveles séricos de bilirrubina. El diagnóstico se realiza en los primeros días de vida donde los niveles séricos de bilirrubinas totales alcanzan hasta 20mg/dl, se recomienda primero descartar las otras causas más comunes de ictericia.

El Síndrome de Rotor se caracteriza por la elevación crónica de bilirrubinas conjugada y no conjugada, con BT que se mantiene entre rangos 2- 7 mg/dl, pero se puede elevar hasta a 20mg/dl, con función hepática normal. Se puede presentar en los primeros meses de vida cuando se presenta con deficiencia de G6PD o talasemia B heterocigotos. El diagnóstico se puede confirmar midiendo los niveles de coproporfirina en orina, que son de 2,5 a 5 veces más alto que los niveles normales. Los pacientes con síndrome de Rotor no requieren tratamiento específico y son asintomáticos, no existe impacto a morbimortalidad del paciente en su vida.

El síndrome de Dubin-Johnson caracterizado por elevación de ambas fracciones de bilirrubinas conjugada y no conjugada, con predilección a la conjugada manteniendo valores de bilirrubinas totales entre 1.5 a 6 mg/dl, hasta alcanzar valores de 25mg/dl, puede presentar hepatomegalia sin afectación de las funciones hepáticas. Lo característico es que se observa el hígado negro o café, manteniéndose histológicamente normal. El diagnóstico se confirma midiendo los valores urinarios de coproporfirina donde el total será normal, pero con predominio de isómero I. No amerita tratamiento. (11).

### **Defectos en la membrana transportadora**

La formación de bilis depende de la interacción de los transportadores de ácidos biliares y los sistemas transportadores de solutos en la membrana basolateral del hepatocito y los transportadores en su mayoría dependientes de ATP. Los transportadores de la membrana canalicular residen en la membrana canalicular, que es rica en colesterol y esfingomielina. Esta membrana es metabólicamente activa y contiene muchas proteínas de transporte de solutos dependientes de ATP. También alberga intercambiadores de agua e iones, proteínas de unión de proteínas de fusión de vesículas (NSF) (SNAP) o receptor de proteína de unión del factor

sensible a la N-etilmaleimida (NSF) soluble (SNARE), proteínas esqueléticas (es decir, villina) y proteínas de unión estrecha. De particular importancia son la FIC1 (ATP8B1), que es una aminofosfolípidos translocasa; la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) (ABCB11), que media el transporte de ácidos biliares conjugados y la proteína resistente a múltiples fármacos MDR3 (ABCB4), una flipase de fosfatidilcolina. Defectos en estos transportadores se ha relacionado con colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC)(9).

La colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC) es un grupo heterogéneo raro de enfermedades autosómica recesivas del hígado que se caracteriza por mutaciones genéticas, con clínica de colestasis persistente, ictericia y prurito. La PFIC de tipo I se caracteriza por un defecto en el gen que codifica la proteína translocasa de aminofosfolípidos y mantiene la estabilidad de la membrana canalicular. Los tipos 2 y 3 son causados por defectos en los genes que codifican el transportador de ácidos biliares y una translocasa de fosfolípidos, respectivamente.(12) La evolución típica de estos pacientes inicia con colestasis intrahepática en la infancia que luego evoluciona a hipertensión portal, falla hepática, cirrosis, carcinoma hepatocelular entre otras. Las manifestaciones clínicas son múltiples con ictericia, hepatomegalia, prurito, acolia o hipoacolia, esplenomegalia, diarrea, falla de medro, deficiencia vitamina E y D, pancreatitis (con PFIC1), manifestándose en los primeros 3 meses con PFIC1 y 2. La progresión a enfermedad hepática es más común y ocurre antes en pacientes con PFIC2 que en aquellos con PFIC1, que ocasionalmente se manifiesta tan pronto como a los 7 meses de edad. En pacientes menores de 1 año, aquellos con PFIC1 generalmente no presentan fibrosis portal o lobulillar leve, ni cirrosis, CHC, necrosis, mientras que aquellos con PFIC2 presentan fibrosis portal y lobulillar de leve a grave con fibrosis en puente, cirrosis y, a veces, necrosis.(13) El diagnóstico se sospecha con la presencia de sales biliares elevadas en sangre, GGT normal, con el hallazgo mediante microscopía electrónica de bilis granular con pérdida de microvellosidades y la observación en microscopía de luz, de proliferación ductular e infiltrado inflamatorio en estadios precoces, fibrosis portal y peri portal, cirrosis y colestasis que se observan en estadios tardíos. La prueba genética es confirmatoria para el diagnóstico. El manejo sintomático se realiza con ácido ursodesoxicólico, rifampicina, colestiramina y vitaminas liposolubles. La forma más efectiva de tratamiento es el trasplante hepático idealmente en la primera década de la vida.

### **Disfunción de la función mitocondrial**

Estos pueden ser causados por mutaciones en el núcleo o en la transcripción de ADN mitocondrial. Son condiciones genéticas raras que causan colestasis.

La neuro hepatopatía Navajo es una patología autosómica recesiva que se presenta en la tribu navajo donde la manifestación clásica es hepatopatía, neuropatía periférica, anestesia corneal, leucoencefalomalacia cerebral, falla de medro, infecciones y acidosis metabólica recurrente. El síndrome de GRACILE se caracteriza por la presencia de falla de medro, amino aciduria, colestasis, sobrecarga de hierro, acidosis láctica y muerte prematura.

La causa genética más común de trasplante hepático es la deficiencia de alfa 1 anti tripsina, siendo autosómico dominante causado por mutaciones en SERPINA1, asociado a compromiso hepático y pulmonar. No es un trastorno raro, pero con frecuencia es subdiagnosticada o se

diagnostica erróneamente como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o enfermedad hepática criptogénica. Las mutaciones asociadas a la enfermedad más frecuentes incluyen el alelo S y el alelo Z de SERPINA1, que conducen a la acumulación de  $\alpha$ 1-antitripsina mal plegada en los hepatocitos, estrés del retículo endoplásmico, bajos niveles circulantes de  $\alpha$ 1-antitripsina y enfermedad hepática. La manifestación inicial en lactantes es ictericia colestásica. La hiperbilirrubinemia conjugada con elevación de transaminasas y fosfatasa alcalina puede estar asociada con hepatomegalia leve. La enfermedad en la infancia suele ser leve; sin embargo, alrededor del 10% de la población deficiente tiene hepatoesplenomegalia, ascitis y disfunción sintética del hígado en etapas tempranas(9). Actualmente sin manejo para su patología hepática más que prevenir la malnutrición y manejar las complicaciones asociadas, incluida la hipertensión portal. La única opción terapéutica es el trasplante hepático(14).

### **Afectaciones sistémicas**

-Endocrinopatías: la hiperbilirrubinemia conjugada se ha asociado a afectación del eje hipófisis-suprarrenal en pacientes con historia de hipoglicemia, colestasis prolongada y con niveles normales GGT y características clínicas como el micropene. La colestasis resultante es probablemente una característica secundaria de un desarrollo inadecuado del aparato secretor hepatobiliar debido a la ausencia de hormonas tróficas que modulan o estimulan el desarrollo de los conductos biliares y la síntesis, conjugación y secreción de ácidos biliares. También se puede presentar al tener deficiencia de cortisol o de hormona tiroidea.

-Defectos cromosómicos: El síndrome de hepatitis neonatal se reporta en asociación con trisomía 17, trisomía 18 y trisomía 21 (Síndrome de Down). Se ha reportado escasez de la vía biliar intrahepática en el síndrome de Down. Se hizo una revisión de casos en hospital de tercer nivel en Egipto donde se consideró que era había escasez de conductos biliares no sindrómicos en los pacientes con síndrome de Down estudiados (15).

-Condiciones autoinmunes: El lupus eritematoso neonatal (NLE) es una enfermedad autoinmune poco común causada por el paso de anticuerpos maternos anti-Ro (SS-A) o anti-La (SS-B) a través de la placenta. Los órganos afectados incluyen el corazón, la piel y el hígado, ya que estos son los tejidos fetales que expresan los antígenos Ro y La. Las manifestaciones hepáticas pueden variar desde compromiso leve con elevación de aminotransferasas y colestasis, hasta falla hepática.

-Nutrición parenteral: se presenta colestasis en aproximadamente 40-60% de niños que ameriten nutrición parenteral total prolongada secundaria a falla intestinal. Existen múltiples factores que predisponen a que se presente colestasis en estos pacientes. Incluyen duración de la terapia de nutrición parenteral, prematuridad, hipoxia perinatal, bajo peso al nacer, alimentación enteral nula o mínima, sepsis relacionada con catéteres intravenosos o crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado y antecedentes de cirugía gastrointestinal o intestino corto. La falta de alimentación enteral conduce a una reducción de la secreción de hormonas intestinales, una reducción del flujo de bilis y estasis biliar. La endotoxina reduce la captación, el procesamiento y la excreción de ácidos biliares en el hepatocito.(9). En la mayoría de las ocasiones la lesión es leve y resuelve al retirar la nutrición parenteral, pero en algunos casos progresa a cirrosis (16).

## Evaluación de un síndrome colestásico neonatal prolongado

La mayoría de los países en Latinoamérica hacen seguimiento del recién nacido en el primer mes de vida donde se puede identificar la ictericia e hipoacolia/ acolia. En México se implementó en la cartilla de vacunación la escala colorimétrica de deposiciones para la identificación de heces hipocólicas y acólicas. Se debe realizar medición de bilirrubinas séricas con conteo diferencial directo e indirecto en los pacientes con ictericia asociado a pruebas de función hepática, tiempos de coagulación y biometría hemática. Buscando en la anamnesis y examen físico los signos de alarma. Se deben evaluar las causas más comunes inicialmente y tratables como el caso de atresia de vías biliares con imágenes, al descartar dicha causa, se deben buscar otras causas más específicas. Cuando sospechamos origen infeccioso, se debe realizar hemocultivo, urocultivo, serología y cultivos virales (siempre considerando que al tener positivo IgG + son sugestivos de exposición materna y no infección neonatal). Se deben medir los ácidos biliares totales en suero que se encuentran típicamente elevados en la colestasis, pero son bajos o normales en la mayoría de los casos de trastornos de síntesis de ácidos biliares (17). En el caso del tamiz neonatal debe de ser evaluado o incluso repetido para asegurar que el paciente no cuente con hipotiroidismos, tirosinemia o galactosemia, que son causas tratables de colestasis.

### Abordaje

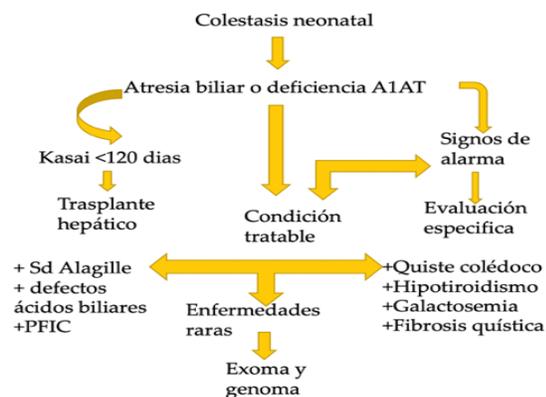


FIGURA 1: TOMADA DE FELDMAN, NEONATAL CHOLESTASIS: NATURE REVIEWS GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY,

Se debe destacar que la presencia de hiperbilirrubinemia conjugada nunca es fisiológica o normal. Se debe solicitar una evaluación adicional de un problema hepatobiliar, cuya urgencia y ritmo dependen de la edad y condición del infante, hallazgos físicos, exámenes de laboratorio e historia familiar (18). La ictericia colestásica afecta aproximadamente a 1 de cada 2500 recién nacido, por lo que se podría considerar una enfermedad rara (19). Las causas más comunes de ictericia colestásica en los primeros meses de vida son atresia de vías biliares (25% -40%) y una variedad de trastornos genéticos individualmente poco frecuentes (25%). A menudo se desconoce la etiología. Puede estar asociado con la prematuridad o infusiones intravenosas de lípidos. Otras causas de síndrome colestásico neonatal prolongado incluyen obstrucción extrahepática por cálculos biliares en el colédoco o quiste de colédoco; trastornos metabólicos como tirosinemia tipo I, galactosemia y errores innatos del metabolismo de los ácidos biliares; panhipopituitarismo; Síndrome de Alagille; infeccioso; enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral y una amplia gama de trastornos generalmente raros (20).

Durante las últimas décadas, se ha logrado el estudio de causas genéticas de colestasis, lo que permite una disminución del número de pacientes que anteriormente se clasificaban como hepatitis neonatal idiopática, que alguna vez fue la segunda etiología más común de el síndrome colestásico neonatal prolongado (10).

### **Tamizaje metabólico**

El tamizaje metabólico en el recién nacido describe varias pruebas que pueden realizarse durante las primeras horas o días de vida de un recién nacido y tienen el potencial de prevenir problemas de salud graves, incluida la muerte. La detección de recién nacido ha evolucionado de una simple prueba de detección de sangre u orina a un sistema de detección más completo y complejo capaz de detectar más de 50 afecciones diferentes (21).

El tamiz metabólico de 6 enfermedades incluye hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, galactosemia, fenilcetonuria, fibrosis quística y deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, siendo gratuito y realizado por los servicios de salud.

Se han descrito más de 300 enfermedades metabólicas congénitas identificadas como errores innatos del metabolismo de aminoácidos, ácidos orgánicos, hidratos de carbono y lípidos. Aunque los errores innatos del metabolismo son infrecuentes a nivel individual, su incidencia colectiva no lo es (22).

El **tamiz metabólico ampliado** incluye deficiencia de biotinidasa, hiperplasia suprarrenal congénita (17-hidroxiprogesterona), galactosemia (galactosa total y actividad uridiltransferasa), deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Actividad de G6PD), hipotiroidismo congénito (no válido después de los 3 meses de edad), diferentes trastornos en el metabolismo de los aminoácidos (perfil de aminoácidos por espectrometría de masa en tándem) y diferentes trastornos del metabolismo de ácidos orgánicos y de ácidos grasos (perfil de acilcarnitinas por espectrometría de masas en tándem) (23). Esta caracterizado un error innato del metabolismo, por la ausencia o disminución significativa de las enzimas específicas que rompen las cadenas de aminoácidos o que son necesarias para la conversión de grasa en energía. Existen procedimientos convencionales para la cuantificación mediante espectrometría de masa en tándem y también se han desarrollado nuevas técnicas, como la electroforesis capilar (24).

El procedimiento para toma de tamiz metabólico contando con todos los insumos adecuados incluyendo el papel filtro (tarjeta de Guthrie) con todos los datos demográficos en la ficha de identificación, las lancetas, las torundas, guantes y algodón seco. Identificando el área de punción con una profundidad no mayor de 2.4mm, en los bordes laterales del talón así evitando lastimar el calcáneo e inmovilizando gentilmente el pie, limpiando el área de punción con algodón impregnado, puncionando con una lanceta automática poniendo en contacto la superficie de la tarjeta de filtro con la gota de sangre y dejar que se impregne completo el círculo, repitiendo el proceso hasta completar perfectamente todos los círculos de la tarjeta de Guthrie. Por último, dejar secar el papel filtro, habitualmente tarda entre 2 -3 horas.

El tamiz metabólico permite ver el perfil de aminoácidos por espectrometría de masas en tándem, donde se mide la leucina (49-216mM), metionina (7-47mM), fenilalanina (26-91mM), citrulina (1-46mM), valina (74-321mM), Isoleucina (22-107mM), Arginina (10-140 mM), Ornitina (10-163mM), Ácido glutámico (5-150mM). La cual si se presenta algún tipo de alteración se confirma con cromatografía de líquidos de alta resolución para cuantificar aminoácidos.

### ***Perfil aminoácidos***

Los aminoácidos tienen muchas funciones desde la formación de proteínas y activación fisiológica de compuestos nitrogenados (hormonas, enzimas, etc.). Los aminoácidos provienen del catabolismo de proteínas endógenas y de la dieta.

La leucina (Leu) aminoácido esencial ramificado, aumenta la síntesis de proteínas a través de la activación de la vía de señalización de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) en el músculo esquelético, el tejido adiposo y las células placentarias. La leucina promueve el metabolismo energético (absorción de glucosa, biogénesis mitocondrial y oxidación de ácidos grasos) para proporcionar energía para la síntesis de proteínas, al tiempo que inhibe la degradación de proteínas. Aproximadamente el 80% de la leucina se usa normalmente para la síntesis de proteínas, mientras que el resto se convierte en  $\alpha$ -cetoisocaproato ( $\alpha$ -KIC) y  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato (HMB) en el músculo esquelético. Por tanto, se ha planteado la hipótesis de que algunas de las funciones de leucina están moduladas por sus metabolitos. Tanto  $\alpha$ -KIC como HMB han recibido recientemente una atención considerable como suplementos nutricionales utilizados para aumentar la síntesis de proteínas, inhibir la degradación de proteínas y regular la homeostasis energética en una variedad de modelos in vitro e in vivo(25). La metionina es un aminoácido esencial, necesario para el crecimiento normal, se obtiene de comida o incluso de la microbiota intestinal con la función de antioxidante endógena de proteínas. Existe muchas formas donde puede haber manipulación del metabolismo de la metionina desde falta de ingesta, afectación de la microbiota como en el uso de metformina o n-acetil cisteína (26). La fenilalanina es un aminoácido aromático esencial en los humanos (proporcionado por los alimentos). Juega un papel clave en la biosíntesis de otros aminoácidos y es importante en la estructura y función de muchas proteínas y enzimas. La fenilalanina se convierte en tirosina, utilizada en la biosíntesis de los neurotransmisores dopamina y norepinefrina. La forma L de fenilalanina se incorpora a las proteínas, mientras que la forma D actúa como analgésico. Sin embargo, puede haber ciertas circunstancias fisiológicas en las que se producen alteraciones de la fenilalanina. En primer lugar, la prematuridad donde hay una tasa inadecuada a la que se puede producir cisteína a partir de metionina, asociado a que las enzimas que intervienen en vías de síntesis pueden estar presentes en cantidades inadecuadas como es el caso de la arginina, lo que se traduce en un requerimiento dietético de este aminoácido. O en estados patológicos, como estrés catabólico severo en un adulto, donde la capacidad limitada del tejido para producir glutamina para satisfacer las necesidades crecientes y equilibrar las tasas catabólicas aumentadas hace que se requiera una fuente dietética de estos aminoácidos para lograr la homeostasis del nitrógeno corporal. Las células del intestino delgado se convierten en sitios importantes de síntesis de aminoácidos condicionalmente esenciales, y algunos aminoácidos (p. ej., glutamina y arginina) se vuelven nutricionalmente esenciales en circunstancias de disfunción metabólica intestinal (27).

La determinación cuantitativa de aminoácidos puede realizarse mediante un analizador de intercambio iónico, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detector fluorimétrico, o cromatografía de gases. Durante los últimos años, la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) se está utilizando para el análisis de muestras de sangre en papel para el cribado neonatal, pero este método es solo semi cuantitativo y tiene el inconveniente de no distinguir aminoácidos con el mismo peso molecular (28).

En la práctica, la obtención de valores “normales” o intervalos referencia está influida por múltiples variables, por lo que, en realidad, cada laboratorio debe de obtener sus propios valores a partir de un número de muestras suficientemente elevado. Existe gran variabilidad entre individuos, además de que ciertos estados influyen en la composición de aminoácidos. Por ejemplo, una ingesta alta de proteínas puede influir en el resultado (29). Si las anteriores fuentes de variación se controlan, los factores de variabilidad más importantes son el sexo y la edad, especialmente durante las primeras etapas de la vida, lo que obliga a realizar distintos valores de referencia por edades (30). Algunos aminoácidos se ven alterados por el estado del paciente en el momento de la toma de la muestra, como enfermedad aguda, cambios fisiológicos, estado nutricional, ingesta de medicamentos o toxinas. La influencia de los medicamentos puede ser notable, dando lugar a un perfil anormal sugestivo de un error congénito del metabolismo que, sin embargo, se debe a una condición adquirida. Se espera que en las enfermedades hepáticas aumente la tirosina, fenilalanina, metionina, ornitina, GABA y disminuyan los aminoácidos de cadena ramificada.

#### *Perfil de aminoácidos y metabolismo en el hígado*

No hay estudios publicados donde se observe la evolución del perfil de aminoácidos en hepatopatías en niños. Existe literatura que indica que parte de la causa de la desnutrición en el síndrome colestásico es secundario a anomalías en el metabolismo de los aminoácidos y otros factores como alteraciones en el metabolismo energético, infecciones recurrentes, anorexia y saciedad precoz. En el caso de la encefalopatía hepática también la digestión de aminoácidos por las bacterias intestinales aumenta la liberación de amonio por lo que, en paciente con lesión hepática crónica y atrofia del músculo esquelético, se produce reducción de los niveles de amoniaco a través de la síntesis de glutamina. El uso de la espectroscopia por resonancia magnética ha revelado un gran aumento en la concentración de glutamina más glutamato y una disminución en los mioinositoles incluso en pacientes con encefalopatía hepática mínima. Esto también se encontró en niños con encefalopatía hepática, en correlación con los niveles de aminoácidos de cadena ramificada (31). Estudios realizados en adultos con cirrosis y encefalopatía hepática han demostrado la relación entre la concentración sérica de aminoácidos aromáticos (como fenilalanina, tirosina y triptófano) y la concentración sérica de aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) (32). Desde 1989, Baker describió los pacientes con enfermedad hepática crónica, quienes presentan elevaciones en los niveles plasmáticos de aminoácidos aromáticos, incluidos tirosina, fenilalanina y triptófano, así como también metionina, glutamato, aspartato y ornitina. Los aminoácidos de cadena ramificada, la leucina, la isoleucina y la valina suelen estar disminuidos(33). La suplementación con aminoácidos de cadena ramificada (BCAA; valina, leucina e isoleucina) es común para los pacientes con cirrosis hepática

debido a la disminución de los niveles de BCAA en el plasma sanguíneo de estos pacientes, lo que desempeña un papel en la patogenia de la encefalopatía hepática y la caquexia(34).

Se han realizado publicaciones sobre estudios del perfil de aminoácidos en evoluciones agudas como cirugía cardíaca o pacientes con sepsis en cuidados intensivos. Se realizó en el 2014 un estudio en pacientes ingresado en UCIP por cirugía cardíaca (*Amino Acid Concentrations in Critically Ill Children Following Cardiac Surgery*) donde las concentraciones plasmáticas de aminoácidos se midieron al ingreso, el día 3 y el día 7 en la UCIP. Al ingreso, las concentraciones de la mayoría de los aminoácidos fueron comparables a las informadas para niños sanos. Las concentraciones totales de aminoácidos se mantuvieron estables durante la estadía en la UCI, pero los aminoácidos individuales mostraron diferentes perfiles de tiempo, ocho de ellos mostraron un aumento y cinco una disminución. Los recién nacido mostraron perfiles de aminoácidos algo diferentes con concentraciones bastante mayores con respecto al valor inicial con el tiempo en la UCI para los aminoácidos totales y varios aminoácidos individuales en comparación con los lactantes y los niños (35).

Según un estudio publicado (*Dynamic Changes in Amino Acid Concentration Profiles in Patients with Sepsis*) en 2015 en China en unidades de cuidados intensivo donde el espectro metabólico de los aminoácidos cambió drásticamente en pacientes con sepsis. A medida que la enfermedad progresaba más o con un mal pronóstico, los niveles de los diferentes aminoácidos aumentaban, disminuían o fluctuaban gradualmente con el tiempo. Las concentraciones de aminoácidos que contienen azufre (SAA), especialmente taurina, disminuyeron significativamente a medida que empeoraba la gravedad de la sepsis o con mal pronóstico del paciente. Las concentraciones séricas de SAA, especialmente taurina, exhibieron correlaciones negativas débiles con las puntuaciones de la Evaluación Sequential Organ Failure (SOFA) ( $r = -0,319$ ) y la Evaluación de Fisiología Aguda y Salud Crónica (APACHE) II ( $r = -0,325$ ) (36).

### **PERFIL DE ACILCARNITINAS**

La identificación de acilcarnitinas en fluidos corporales utilizando espectrometría de masas en tándem fue desarrollada a finales de la década de 1980 y representa una herramienta útil para el diagnóstico de algunos defectos de la oxidación de los ácidos grasos, los cuales son difíciles de diagnosticar mediante el método cromatográfico tradicional.

Debido a que la carnitina es el vehículo mediante el cual los grupos acilo pueden abandonar la mitocondria y existe un equilibrio entre las acilcarnitinas y sus respectivos ésteres de coenzima A (CoA) en la mitocondria, el análisis de carnitina y acilcarnitinas en sangre es aproximadamente equivalente al análisis de acil-CoA en la mitocondria<sup>3</sup>. El concepto de un perfil de acilcarnitinas para reemplazar al perfil de ácidos orgánicos en orina ha sido indicado como una herramienta potencialmente más útil para el diagnóstico de las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada y la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Considerando que la espectrometría de masas en tándem es una técnica eficaz para la determinación de acilcarnitinas en muestras de sangre, de niños en diferentes grupos de edad. (37)

## ACILCARNITINAS Y METABOLISMO HEPÁTICO.

Acilcarnitinas (AC) desempeñan un papel esencial en la regulación del equilibrio del azúcar intracelular y el metabolismo de los lípidos. Sirven como portadores para transportar ácidos grasos de cadena larga activados a las mitocondrias para la  $\beta$ -oxidación como fuente principal de energía para las actividades celulares. El hígado es el órgano más importante para la síntesis y el metabolismo de la carnitina endógena. (38) Los niveles plasmáticos normales consisten en un 83 % de LC y un 17 % de AC, y la acetilcarnitina (C2) representa el 75 % de los AC. Los compuestos están altamente regulados a través de la reabsorción (98%) en los túbulos renales y la distribución en los tejidos a través de la familia de transportadores de cationes orgánicos/carnitina dependientes de sodio (OCTN). (38) Existe poca información sobre el perfil de acilcarnitinas y su comportamiento en enfermedades hepáticas. Existe una revisión Relación de falla hepática aguda y el perfil de aminoácidos y acilcarnitinas con una muestra de 55 pacientes (33 pediátricos y 22 adultos), dentro de los cuales 3 presentaron causa metabólica. Treinta y un pacientes (56%) tenían evidencia de un perfil anormal de carnitina/acilcarnitinas, siendo la anomalía predominante carnitina libre baja (C0). Los niveles más altos de tirosina sérica ( $P = 0,002$ ) y los niveles más bajos de C0 sérica ( $P = 0,032$ ) en niños y los niveles más altos de fenilalanina sérica ( $P = 0,047$ ) en adultos pronosticaron un mal resultado (muerte/trasplante hepático) en el análisis univariado. (39)

## 2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Instituto Nacional de Pediatría es uno de los principales centros de referencia para la evaluación de pacientes con síndrome colestásico neonatal prolongado. Siendo este un diagnóstico con múltiples etiologías asociadas a malabsorción de grasas y deficiencia de vitaminas liposolubles. Sin embargo, se desconoce cómo se encuentran los aminoácidos al inicio de la enfermedad. Dentro se realiza tamiz metabólico que incluye el perfil de aminoácidos por espectrometría de masas en tándem. No sabemos el comportamiento de aminoácidos séricos con paciente con hepatopatía crónica, menos síndrome colestásico. Como hemos planteado, el síndrome colestásico es un padecimiento grave, que conlleva múltiples complicaciones entre las que destacan la malabsorción de nutrientes y vitaminas, por lo que frecuentemente se asocia con desnutrición, por lo tanto, es importante poder caracterizar perfil de aminoácidos para futuras intervenciones y estudios.

Es importante conocer el perfil de aminoácidos y acilcarnitinas, evaluar su rol en la fisiopatología de la desnutrición en el síndrome colestásico. Esto con el fin de realizar recomendaciones respecto a la ingesta de proteínas en paciente con síndrome colestásico considerando que la mayoría de estas se basan en gran medida en estudios observacionales y opiniones de expertos. Adicional a que las concentraciones de aminoácidos no se cuantifican de rutina en estos pacientes. Por lo tanto, se buscará medir aminoácidos y acilcarnitinas por espectrometría de masas en tándem al momento del diagnóstico de los pacientes con síndrome colestásico prolongado, dilucidando así las determinaciones del metabolismo de los aminoácidos dado que el hígado es el sitio principal de síntesis de estos.

### **3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

**¿Existe alteración en el perfil de aminoácidos y acilcarnitinas en los pacientes con síndrome colestásico neonatal prolongado al diagnóstico, en un hospital de tercer nivel?**

### **4 JUSTIFICACIÓN**

Teniendo en cuenta que el Instituto es un hospital de tercer nivel y que en el Servicio de Gastroenterología se atienden con frecuencia niños con síndrome colestásico es de suma importancia conocer las características del perfil de aminoácidos y acilcarnitinas en estos pacientes al momento del diagnóstico. Este es un estudio que busca dar un conocimiento nuevo, ya que nos permite promover estrategias nutricionales que le podemos ofrecer a estos pacientes. Contar con esta información institucional puede ayudar a mejorar el seguimiento de los pacientes y toma de decisiones; además sería interesante conocer el perfil de aminoácido y acilcarnitinas, relacionándolo con la causa del síndrome colestásico buscando instaurar medidas tempranas en el caso de deficiencia para evitar complicaciones secundarias alteraciones de aminoácidos o acilcarnitinas.

### **5 OBJETIVOS**

#### **5.1 OBJETIVO GENERAL**

- Caracterizar el perfil de aminoácidos y acilcarnitinas en los pacientes con síndrome colestásico neonatal prolongado al diagnóstico en los últimos 10 años en el Instituto Nacional de Pediatría

#### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características clínicas de los niños con síndrome colestásico neonatal prolongado.
- Describir el perfil de aminoácidos y acilcarnitinas al diagnóstico de los pacientes con síndrome colestásico neonatal prolongado en los últimos 10 años del Instituto Nacional de Pediatría.
- Describir las etiologías más comunes de síndrome colestásico neonatal en este estudio.

### **6 DISEÑO DEL ESTUDIO**

- Retrospectivo.
- Transversal.
- Observacional.
- Analítico

## 6.1 UNIVERSO DEL ESTUDIO:

El INP es un hospital pediátrico de tercer nivel al sur de la Ciudad de México, que cubre un área de 11 entidades federativas y atiende a una población de 250.000 pacientes en promedio de manera anual.

De este universo se incluirán a los pacientes que cuenten con las características que a continuación se explican.

## 6.2 POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes con síndrome colestásico neonatal prolongado.

## 6.3 POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes diagnosticados con síndrome colestásico neonatal prolongado en el servicio de Gastroenterología y Nutrición en el Instituto Nacional de Pediatría durante 2011 a 2021 que cuenten con un tamiz neonatal ampliado inicial.

## 6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de síndrome colestásico neonatal prolongado en el Servicio de Gastroenterología y Nutrición de Instituto Nacional de Pediatría de enero 2011 a diciembre de 2021.
- Ambos géneros.
- Que cuenten con tamizaje metabólico ampliado incluyendo perfil aminoácidos y acilcarnitinas (mínimo 27 enfermedades).

## 6.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que cuenten con el diagnóstico de síndrome colestásico neonatal prolongado secundario, alteración metabólica.

## 6.6 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

No aplica

## 7 VARIABLES DEL ESTUDIO

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>
<b>Sexo</b>	Condición orgánica, masculina o femenina, de acuerdo con fenotipos (genitales externos)	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
<b>Edad</b>	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta el diagnóstico del síndrome colestásico neonatal prolongado.	Cuantitativa discreta	meses
<b>Procedencia</b>	<b>Población urbana:</b> Aquella que pertenece a una ciudad <b>Población rural:</b> Aquella que vive fuera de las áreas consideradas urbanas.	Cualitativa nominal	Urbana Rural
<b>Tipo de leche</b>	Tipo de leche que esta alimentado que recibe el lactante en el momento del diagnóstico	Cualitativa nominal	a) Lactancia materna b) Lactancia mixta c) Fórmula de inicio d) Fórmula parcialmente hidrolizada e) Fórmula extensamente hidrolizada f) Fórmula elemental g) Fórmula de arroz/soya

<b>Alimentación complementaria</b>	la introducción de otros alimentos y líquidos diferentes a la leche materna y a las fórmulas lácteas infantiles	Cualitativas dicotómica	a) Si b) No
<b>Etiología</b>	Reporte de la enfermedad que ocasiona el síndrome colestásico neonatal prolongado	Cualitativa nominal	<p>1. HEPATITIS NEONATAL.</p> <p>A. infección por Citomegalovirus.</p> <p>B. infección por Herpes.</p> <p>C. infección por Bacterias</p> <p>D. infección por Hongos</p> <p>E. Hepatitis neonatal idiopática .</p> <p>2. ALTERACIONES ANATÓMICAS DE LA VÍA BILIAR</p> <p>A. Atresia de vías biliares</p> <p>B. Quiste de colédoco</p> <p>C. Síndrome de Alagille.</p> <p>3. ENDOCRINOPATÍAS.</p> <p>4. OTRAS ETIOLOGÍAS</p>
<b>Leucina</b>	Aminoácido esencial con (valor base 49 a 216 mM)	Cuantitativa continua	Valor en mM

<b>Metionina</b>	Aminoácido esencial con (valor base 7 a 47 mM)	Cuantitativa continua	Valor en mM
<b>Fenilalanina</b>	Aminoácido esencial aromático con (valor base 26 a 91 mM)	Cuantitativa continua	Valor en mM
<b>Citrulina</b>	Aminoácido intermediario en la síntesis del aminoácido arginina con (valor de base 1 a 46 mM)	Cuantitativa continua	Valor en mM
<b>Valina</b>	Aminoácido esencial ramificado (valor base 74 a 321 mM)	Cuantitativa continua	Valor en mM
<b>Isoleucina</b>	Aminoácido esencial ramificado (valor base 22 a 107 mM)	Cuantitativa continua	Valor en mM
<b>Arginina</b>	Aminoácido no esencial (valor base 10 a 140 mM)	Cuantitativa continua	Valor en mM
<b>Ornitina</b>	Aminoácido no esencial (valor base 10 a 163 mM)	Cuantitativa continua	Valor en mM
<b>Ácido glutámico</b>	aminoácido no esencial (valor base 5 a 150 mM)	Cuantitativa continua	Valor en mM
<b>Bilirrubina Directa</b>	Producto final de la degradación de grupo hemo, marcador defunción excretora del hígado, bilirrubina directa, valor de corte normalidad <1 mg/dl	Cuantitativa continua	Mg/dl
<b>Fosfatasa alcalina</b>	Enzima encontrada en tracto hepatobiliar, marcador de colestasis (valor normalidad 140-470 UI/L)	Cuantitativa continua	UI/L
<b>Gammaglutamil transpeptidasa</b>	Marcador de inflamación del tracto hepatobiliar valor normalidad <225 UI/L	Cuantitativa continua	UI/L

<b>Aspartato amino transferasa (AST)</b>	Enzima, marcador de daño hepatocelular, Niveles séricos de AST al diagnóstico y normalidad 140-470 UI/L	Cuantitativa continua	UI/L
<b>Alanina aminotransferasa (ALT)</b>	Enzima, específica para daño hepatocelular (normalidad ALT <25 IU/L niños ALT >22 IU/L niñas)	Cuantitativa continua	UI/L
<b>INR</b>	Marcador de la vía de coagulación y de la función síntesis del hígado. (normalidad <1.5)	Cuantitativa continua	índice
<b>Albúmina</b>	Proteína, marcador de síntesis de función hepática (normalidad > 2.2g/dl)	Cuantitativa continua	g/dl
<b>Ultrasonido de hígado y vías biliares</b>	Instrumento para valorar tamaño y características de hígado, bazo y vesícula biliar	Cualitativo nominal	A) Normal B) Hepatomegalia C) Esplenomegalia D) Alteraciones en la vesícula biliar E) Ascitis
<b>Biopsia hepática</b>	Procedimiento que da información histología de la estructura del hígado	Cualitativa nominal	A) Hepatitis neonatal B) Obstrucción biliar C) Otros
<b>C0</b>	Acilcarnitina cadena corta 50 – 74	Cualitativas dicotómica	a) Normal b) anormal
<b>C2</b>	Acilcarnitina cadena corta 7 - 8.84	Cualitativas dicotómica	a) Normal b) anormal
<b>C3</b>	Acilcarnitina cadena corta 4.37 - 5.4	Cualitativas dicotómica	a) Normal b) anormal

<b>C4OH+C3DC</b>	Acilcarnitina cadena corta 0.32 - 0.43	Cualitativas dicotómica	a) Normal b) anormal
<b>C5OH+C4DC</b>	Acilcarnitina cadena corta 0.38 - 0.84	Cualitativas dicotómica	a) Normal b) anormal
<b>C5DC+C6OH</b>	Acilcarnitina cadena corta 0.1 - 0.24	Cualitativas dicotómica	a) Normal b) anormal
<b>C6DC</b>	Acilcarnitina cadena media 0.1 - 0.12	Cualitativas dicotómica	a) Normal b) anormal
<b>C4</b>	Acilcarnitina cadena corta 0.71 - 1.49	Cualitativas dicotómica	a) Normal b) anormal
<b>C5</b>	Acilcarnitina cadena corta 0.38 - 0.48	Cualitativas dicotómica	a) Normal b) Anormal
<b>C5:1</b>	Acilcarnitina cadena corta 0.06 - 0.14	Cualitativas dicotómica	a) Normal c) anormal
<b>C6</b>	Acilcarnitina cadena media 0.15 - 0.26	Cualitativas dicotómica	a) Normal b) anormal
<b>fC8</b>	Acilcarnitina cadena media 0.17 - 0.78	Cualitativas dicotómica	a) Normal b) anormal
<b>C8:1</b>	Acilcarnitina cadena media 0.25 - 0.48	Cualitativas dicotómica	a) Normal b) anormal
<b>C16</b>	Acilcarnitina cadena larga 5.67 - 7	Cualitativas dicotómica	a) Normal b) anormal
<b>C16:1OH</b>	Acilcarnitina cadena larga 0.1 - 0.15	Cualitativas dicotómica	a) Normal b) anormal
<b>C16OH</b>	Acilcarnitina cadena larga 0.06 - 0.19	Cualitativas dicotómica	a) Normal b) anormal

## 8 DESCRIPCIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron todos los pacientes que ingresen al Instituto Nacional de Pediatría que cumplan la definición operacional de síndrome colestásico prolongado se realizó este escrutinio interrogando género, edad, procedencia, tipo de alimentación y si cuenta con inicio de alimentación complementaria, etiología identificada y pruebas de función hepática (ALT,AST, BT, BD, BI, albúmina, INR), tamiz metabólico ampliado, USG hepático y de vías biliares, recabando biopsia hepática en aquellos caso con que cuente con ella.

## 9 RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS

Humanos:

- a. Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (dirigido por la Dra. Flora Zárate Mondragón), interpretación de pruebas de función hepática (ALT,AST, BT, BD, BI, albúmina, INR), USG hepático y de vías biliares y biopsia hepática y unificando resultados entre tamiz metabólico ampliado.
- b. Servicio de Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz (Dirigido por Dra. Marcela Vela Amieva), realización de perfil metabólico e interpretación de tamiz metabólico ampliado y unificando resultados con los estudios de pruebas de función hepática, USG y los factores sociodemográficos y de alimentación.
- c. Residente del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (Dra. Karla Sabillón Montoya) recolección de datos y análisis estadístico.

Materiales:

- a. Una computadora
- b. Memorias USB (3)
- c. Impresora (1)
- d. Papelería (500 hojas)
- e. Tamizaje metabólico (perfil aminoácidos y perfil acilcarnitinas) ampliado al diagnóstico: tarjeta Guthrie, procesamiento mediante espectrometría de masas en tándem.
- f. Programa Microsoft Excel
- g. Programa MetaboAnalyst

## 10 TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se realizó una búsqueda en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría. Se incluyó a todos aquellos pacientes con diagnóstico de síndrome colestásico neonatal prolongado entre el periodo de enero 2011 a diciembre de 2021. Después de tener los expedientes clínicos que cumplan este criterio, se revisó cada uno de los expedientes y su diagnóstico etiológicos, los datos clínicos hallazgos en las pruebas función hepática, hallazgos en el ultrasonido de hígado y vías biliares, resultado histopatológicos de la biopsia hepática, causa de muerte si esta ocurrió y se revisó en la base de datos del Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz los resultados del tamiz metabólico ampliado neonatal (concentraciones sanguíneas de aminoácidos y acilcarnitinas).

## 11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- **Variables nominales (sexo, procedencia, tipo de alimentación, alimentación complementaria, etiología)** se resumirán mediante tablas de frecuencias y porcentajes
- **Variables continuas (edad, valor de aminoácidos y acilcarnitinas)** se resumirán mostrando el número de sujetos (n) si tienen tendencia a la normalidad media, desviación estándar (DE) y si no se usará mediana, mínimo, máximo.
- Pruebas de normalidad para las variables cuantitativas.

## 12 ASPECTOS ÉTICOS

- Debido a que se utilizaron datos del expediente clínico, se guarda confidencialidad sobre lo encontrado en lo mismo.
- Al publicar los resultados del protocolo, se preservará la exactitud de los datos y de los resultados obtenidos, la identidad de los pacientes solo se sabrá por los investigadores.

## 13 CRONOGRAMA

Elaboración de protocolo	Abril 2021 – Abril 2022
Sometimiento de protocolo al grupo académico.	Junio 2022
Inicio de protocolo.	Agosto- Septiembre 2022
Revisión de expedientes.	Agosto 2022
Análisis de resultados y finalización de protocolo.	Septiembre 2022
Sometimiento para publicación en revista médica.	Octubre 2022

## 14 PRESUPUESTO:

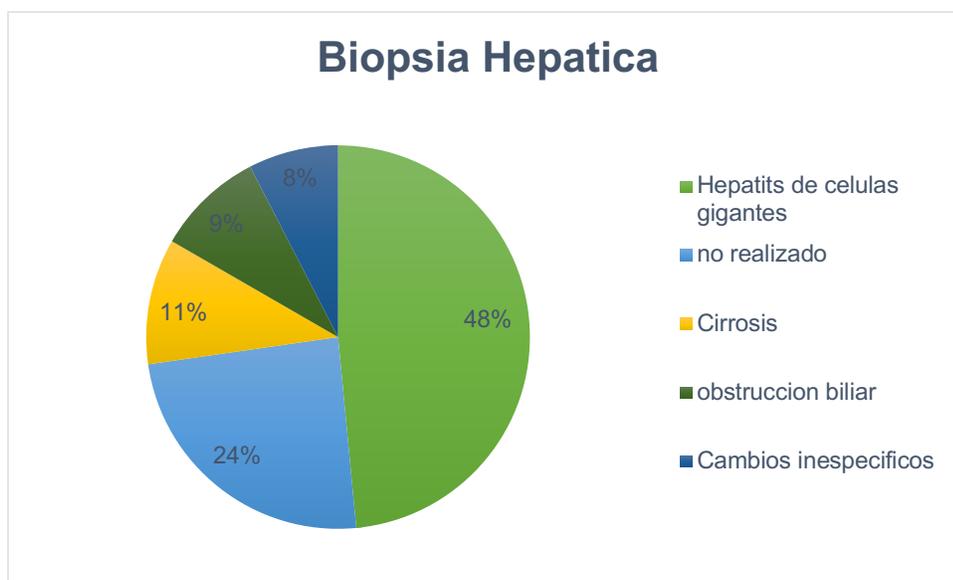
No se requiere apoyo económico de ningún tipo.

## 15 RESULTADOS

Se revisaron 339 expedientes con el código K71.0 (Enfermedad tóxica del hígado, con colestasis) de los cuales se excluyeron aquellos que no correspondían a síndrome colestásico neonatal prolongado, obteniendo 109 pacientes. Se procede a excluir aquellos que no cuenten con evaluación por el Servicio de Gastroenterología (interrogatorio, USG hepático, biopsia y pruebas de función hepática) con los que cuenten con un tamiz metabólico ampliado con menos de un mes de diferencia de realización, obteniendo 66 paciente con las siguientes características siendo femenino 22 pacientes y masculino 44 pacientes. La mayoría 42% (n:27) recibieron lactancia materna o lactancia mixta 25% (n:25), formula de inicio 7%, formula parcial hidrolizada y elemental recibieron 4 niños, 4.5% cada una de los cuales casi todos no habían iniciado alimentación complementaria (n:63).

De acuerdo al diagnóstico histopatológico de la biopsia hepática (Grafica 1) la distribución fue en su mayoría (48%) hepatitis de células gigantes, aunque tuvimos 24% no realizado.

GRAFICA 1: BIOPSIA HEPATICA



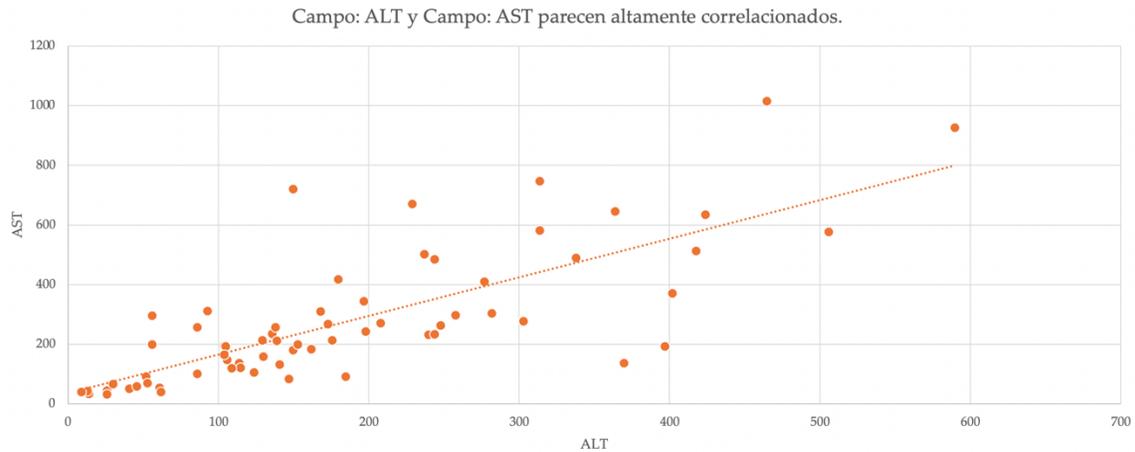
Con respecto al ultrasonido abdominal en el 52% se encontraba normal, 23% con alteración en la vesícula biliar, 17% con hepatomegalia, 4% esplenomegalia y 4% no realizado. En cuanto a la etiología la causa más común fue hepatitis idiopática, seguida por multifactorial y luego atresia de vías biliares (**tabla 1**).

TABLA 1: ETIOLOGÍA

<b>Etiología</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Porcentajes</b>
hepatitis idiopática	17	26%
multifactorial	12	18%
atresia de vías biliares	11	16%
Hepatitis neonatal por infección CMV	7	10%
Genética	6	9%
hepatitis autoinmune	5	8%
Otras	5	8%
Hepatitis neonatal por infección sífilis	3	5%
<b>Total</b>	<b>66</b>	

En cuanto a las pruebas de función hepática, podemos encontrar hipertransaminasemia como se observa en la **gráfica 2**. En la **tabla 2** se observan los valores de las pruebas de función hepática donde la media de transaminasas, bilirrubina directa, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transferasa se encuentra elevados, fuera de valores de normalidad. No se encontró valores anormales en índice internacional normalizado (INR) y albúmina.

## Gráfico 2: Comportamiento de transaminasas (ALT/AST)



**Tabla 2:** Pruebas de función hepática (PFH)

PFH	Media	Mediana	(Q1,Q3)	DE
ALT	185	150	(95, 244)	+/- 131.6
AST	274.72	212	(119, 311)	+/-221.9
BD	4.6	5.7	(4.12,8.2)	+/- 4.03
ALBUMINA	3.5	3.6	(3.12, 4)	+/-0.67
INR	1.21	1.07	(1, 1.22)	+/-0.49
FA	585.37	502	(342,756)	+/-0.5
GGT	222.4	110	(53.5,250)	+/-308.52

En cuanto al perfil de aminoácidos (**Tabla 3**) encontramos valores dentro de la normalidad para la edad, tanto la media como la mediana en los 12 aminoácidos estudiados y que los cuartiles (q1, q3) se observan dentro de los parámetros esperados.

**Tabla 3:** Perfil Aminoácido

Aminoácido	Media	Mediana	(Q1,Q3)	DE
ARG	34	31	(21.7, 44.7)	+/- 18

CIT	21.5	20.7	(15.9, 25.9)	+/- 7.9
GLY	341.5	294.7	(250.5, 349.8)	+/- 169.3
ALA	449.5	370.8	(242.5, 524.5)	+/- 296.3
LEU	117.6	110.1	(86.5, 139.8 )	+/- 49.6
MET	28.6	26.4	(22.5, 31.6)	+/- 9.8
PHE	44.7	40.6	(34, 51)	+/- 16.2
TYR	91.6	82.3	(65.4, 104)	+/- 47.3
VAL	113.6	109.3	(87.6, 134.6)	+/- 38.9
ORN	121.7	110.1	(82.2, 142.3)	+/-72.3
PRO	178.8	173.6	(141.6, 211.6)	+/- 56.4
SA	1.3	1	(0.7, 1.97)	+/- 0.6

El perfil de acilcarnitinas (**tabla 4**) se observa valores mayores a los esperados para la edad en C2, el resto se mantuvo dentro de parámetros de normalidad.

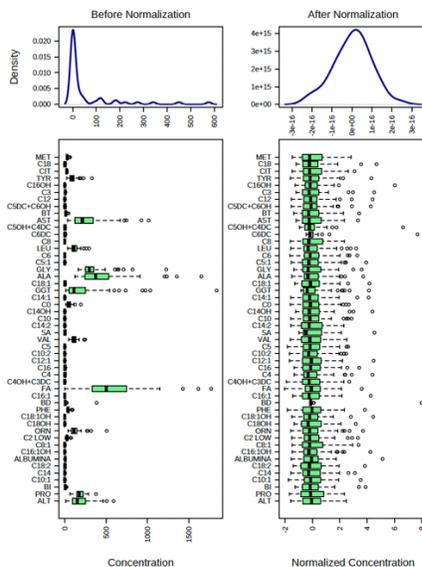
**Tabla 4:** Perfil de acilcarnitinas

Acilcarnitina	Mediana	Media	(Q1,Q3)	DE
C0	42	49.6	( 30,66)	+/- 31.3
C2	24	27	(15,34)	+/- 15.95
C3	2.06	2.43	(1.2,3.2)	+/- 1.57
C6DC	0.34	0.48	(0.28, 0.47)	+/- 0.19
C4	0.235	0.235	(0.19, 0.3)	+/- 0.11
C5	0.16	0.165	(0.13,0.2)	+/- 0.05
C5:1	0.04	0.04	(0.03, 0.05)	+/- 0.01

C6	0.07	0.07	(0.05, 0.09)	+/- 0.02
C8	0.07	0.07	(0.05,0.09)	+/- 0.03
C8:1	0.13	0.14	(0.09,0.175)	+/- 0,07
C16	1.83	1.84	(1.1,2.1)	+/- 1.02
C10	0.11	0.11	(0.09, 0.13)	+/- 0.04
C12	0.09	0.09	(0.07, 0.11)	+/-0.03
C14	0.19	0.21	(0.14,0.27)	+/-0.12
C18	0.5	0.55	(0.35, 0.65)	+/- 0.32

Se interpreta con el programa de MetaboAnalyst 5.0 (<https://www.metaboanalyst.ca>) con las siguientes especificaciones métodos seleccionados: normalización por filas; normalización a suma constante; Transformación de datos: N/A; Escalado de datos: Auto escalado

**Grafica 3:** Normalización de variables



Se realiza un análisis de componentes principales (PCA) observando que los grupos de biopsia hepática sus comportamientos son muy similares entre sí, sin diferencias sustanciales al presentarse los grupos entrelazados. (**Grafico 5**).

**Grafico 5:** Biopsia hepática; perfil de aminoácidos y acilcarnitinas

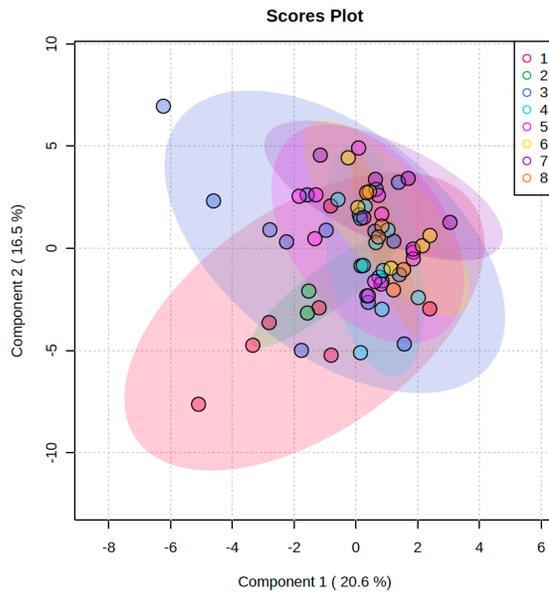
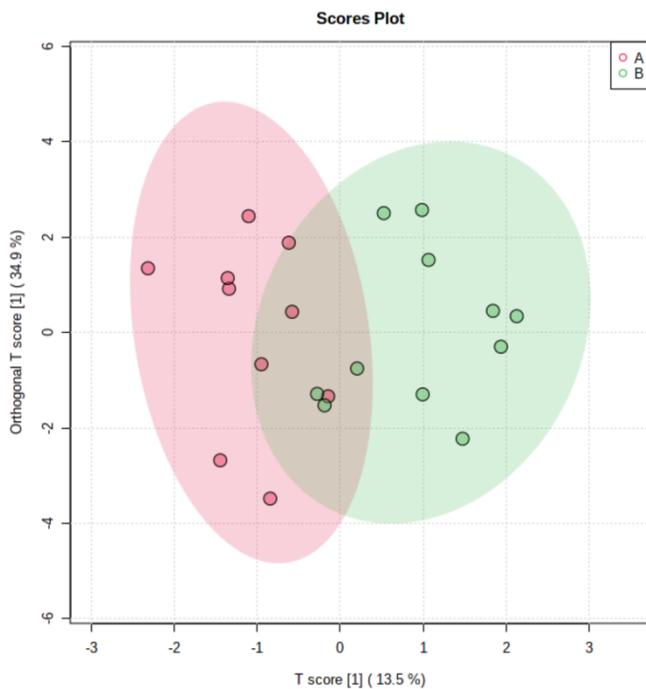


Figure 10: Scores plot between the selected PCs. The explained variances are shown in brackets.

Se correlaciona (**gráfica 6**) el comportamiento de etiología infecciosa vs obstructiva (AVB) sin poder dilucidar un patrón del perfil de aminoácidos y acilcarnitinas específico para cada etiología.

**Gráfico 6:** Infecciosa vs. atresia de vías biliares: perfil de aminoácidos y acilcarnitinas



Se realizar un análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales, random forest con los grupos no se pueden clasificar con los aminoácidos o las acilcarnitinas, pero el grupo

de atresia de vías biliares tiene valores más bajos de concentración que el resto de los grupos.

**Gráfica 7 y 8:** Random forest perfil de aminoácidos y acilcarnitinas con grupos de biopsia hepática.

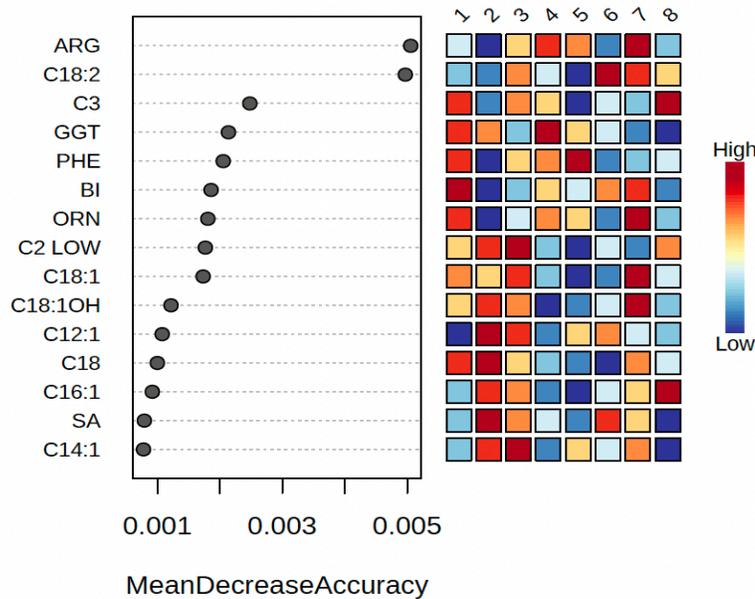


ILUSTRACIÓN 7: CARACTERÍSTICAS SIGNIFICATIVAS IDENTIFICADAS POR RANDOM FOREST. LAS CARACTERÍSTICAS SE CLASIFICAN SEGÚN LA DISMINUCIÓN MEDIA EN LA PRECISIÓN DE LA CLASIFICACIÓN CUANDO SE PERMUTAN.

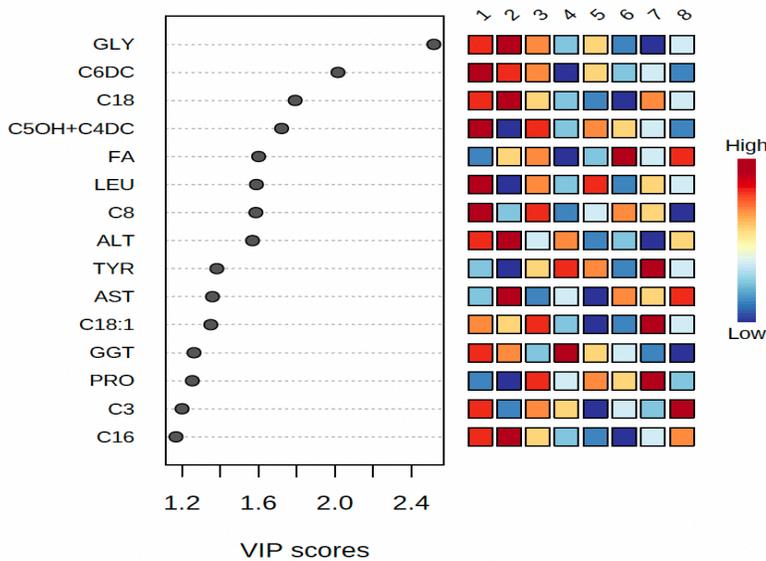
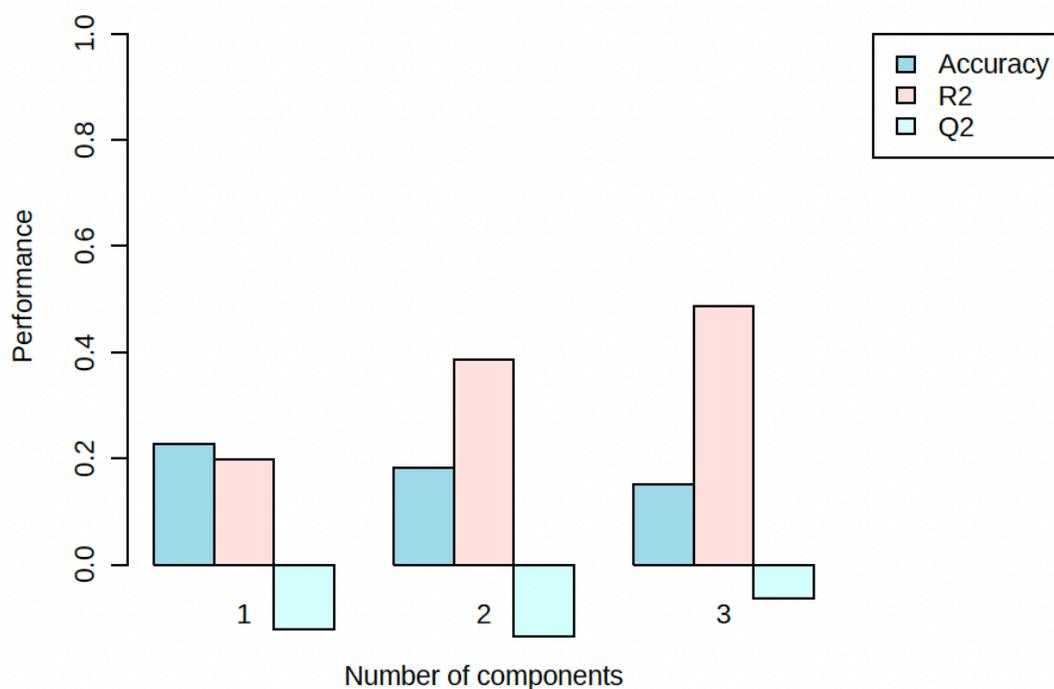


GRÁFICO 8 QUE MUESTRA LAS VARIABLES SELECCIONADAS POR EL MODELO SPLS-DA PARA UN COMPONENTE DADO. LAS VARIABLES SE CLASIFICAN POR LOS VALORES ABSOLUTOS DE SUS CARGAS.

Gráfico 10: PLS-DA (análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales)



Se realizó un análisis estadístico con PLS-DA (**Gráfico 10**) donde llama la atención que Q2 determina el perfil de aminoácidos o de acilcarnitinas no hace predicción de una etiología.

## 16 DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que la edad de diagnóstico más frecuente fue en menores de 2 meses, lo que concuerda con la literatura mundial,<sup>11</sup> en cuanto al género nuestra muestra tiene relación mujer/hombre 1:2 que no concuerda con la literatura donde se reporta una relación mujer /hombre de 1.4 :1. A diferencia de lo encontrado en la literatura, la etiología más frecuente en nuestra población fue hepatitis idiopática seguida de multifactorial y luego atresia de vías biliares. (1) No hubo diferencia en el reporte de acilcarnitinas y aminoácidos comparando a los niños con alimentación leche humana exclusiva y otras fórmulas (fórmula de inicio, parcialmente hidrolizada,

extensamente hidrolizada y elemental ) probablemente a que tenían poco tiempo de estarla tomando.

La biopsia fue realizada en el 76% de los pacientes, donde la mayoría reporto hepatitis de células gigantes, concordando en la serie realizada en el año 2000 al 2010 en esta institución (4). Dato que contrasta con la literatura mundial la cual reporta como primer lugar la obstrucción biliar. A la mayoría de los pacientes se les realizo ultrasonido de hígado y vías biliares en donde se reporta el 50% normal, lo cual llama la atención ya que la serie realizada previamente en esta institución donde reportó 88% hepatomegalia y 41.5% esplenomegalia.

Como era esperar las pruebas de daño canalicular la GGT y fosfatasa alcalina estaban elevado por arriba de lo esperado para la edad del paciente. La GGT con media de 222 mg/dl y fosfatasa alcalina con un media 585 mg/dl. Lo cual concuerda con lo reportado en la literatura(1,3,4), y al tratarse de una evaluación inicial la síntesis hepática (albumina, INR) estaba conservada como era de esperarse.

Hasta donde llego nuestra revisión no encontramos estudios publicados donde se reporte la composición del perfil de aminoácidos y acilcarnitinas en niños con hepatopatía. En el análisis realizado en el perfil de aminoácidos y acilcarnitinas en nuestra población no hubo diferencias en los valores esperados para la edad y al comparar la biopsia hepática y el perfil de aminoácidos no se logró demostrar alteración.

Aunque la literatura reporta que en los paciente con encefalopatía hepática y/o con enfermedad hepática grave se puede asociar con una elevación importante de los niveles de metionina sérica, lo cual no se encontró en nuestra muestra. Pero es importante recalcar que nuestros pacientes fue la primera evaluación realizada y que el tamiz metabólico se realizó en este primer contacto por lo cual no tenían datos de enfermedad hepática grave y como era de esperarse los valores encontrados de metionina sérica 28.6 (DE +/-10) fueron normales.

Al realizar el análisis estadístico con el programa metaboanalyst 5.0 no se logró encontrar una diferencia significativa al comparar los grupos de biopsia hepática y su comportamiento de los perfiles de aminoácidos y acilcarnitinas. Las diferentes etiologías clasificadas por la biopsia hepática al compararlos con los resultados de aminoácidos, acilcarnitinas y pruebas de función hepática no se lograron identificar diferencias. Al comparar los grupos específicos de etiología infecciosa vs obstructivas no se logró encontrar un patrón específico perfil de aminoácidos y acilcarnitinas para cada patología.

## 17 CONCLUSIONES

Este estudio es pionero en la medición de aminoácido y acilcarnitinas en los pacientes afectados con síndrome colestásico neonatal prologado.

No se logró encontrar diferencias de acuerdo con etiología, pero al analizar el perfil entre las etiologías se encontro variaciones de estas medidas sin embargo no se encontró un patrón específico por patología.

La determinación de perfil de aminoácidos y acilcarnitinas no sustituye la biopsia hepática para determinar la etiología de la mayoría de los casos de un síndrome colestásico neonatal prolongado, al menos en las causas no metabólicas por lo que se recomienda realizar biopsia hepática en el abordaje de todo paciente con colestasis.

## 18 BIBLIOGRAFÍA

1. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;64(1):154–68.
2. Harpavat S, Garcia-Prats JA, Anaya C, Brandt ML, Lupo PJ, Finegold MJ, et al. Diagnostic Yield of Newborn Screening for Biliary Atresia Using Direct or Conjugated Bilirubin Measurements. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(12):1141–50.
3. Harpavat S, Ramraj R, Finegold MJ, Brandt ML, Hertel PM, Fallon SC, et al. Newborn direct or conjugated bilirubin measurements as a potential screen for biliary atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016;62(6):799–803.
4. Molina A, Zárate - Mondragón F. Experiencia De 10 Años De Síndrome Colestásico Neonatal Prolongado en El Instituto Nacional de Pediatría. [Tesis de especialidad] Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2014. Recuperado a partir de: [https://ru.dgb.unam.mx/handle/DGB\\_UNAM/TES01000716218](https://ru.dgb.unam.mx/handle/DGB_UNAM/TES01000716218)
5. Roberts EA. Neonatal hepatitis syndrome. *Seminars in Neonatology*. W.B. Saunders Ltd; 2003; 8: 357–74.
6. Soares KC, Goldstein SD, Ghaseb MA, Kamel I, Hackam DJ, Pawlik TM. Pediatric choledochal cysts: diagnosis and current management. *Pediatric Surgery International*. Springer Verlag; 2017; 33: 637–50.
7. Hoerning A, Raub S, Dechêne A, Brosch MN, Kathemann S, Hoyer PF, et al. Diversity of disorders causing neonatal cholestasis - The experience of a tertiary pediatric center in Germany. *Frontiers in Pediatrics*. 2014;2.
8. Bharani V, Venkatesh GV, Nahar Saikia U, Thapa B. Congenital Hepatic Fibrosis with Polycystic Kidney Disease: An Unusual Cause of Neonatal Cholestasis. *Indian Pediatrics*. 2016;54:589–92.
9. Wyllie R, Hyams JS, Kay M. The Liver and Bile ducts. In: Wyllie R, Hyams J, Kay M, editors. *Pediatric Gastrointestinal and Liver disease 5 Edition*. 5th ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2016. p790–869.
10. Sundaram SS, Bove KE, Lovell MA, Sokol RJ. Mechanisms of disease: Inborn errors of bile acid synthesis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*. 2008;5: 456–68.
11. Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. Section II- Cholestatic liver disease. In: Sucky FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver Disease in Children*. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p101-198.

12. Amer S, Hajira A. A Comprehensive Review of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC): Genetic Disorders of Hepatocanalicular Transporters. *Gastroenterology Research*. 2014 Apr 24;7(2):39–43.
13. Baker A, Kerkar N, Todorova L, Kamath BM, Houwen RHJ. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2019;43(1):20–36.
14. Greene CM, Marciniak SJ, Teckman J, Ferrarotti I, Brantly ML, Lomas DA, et al.  $\alpha$ 1-Antitrypsin deficiency. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016; 28;2.
15. Kotb MA, Draz I, Basanti CWS, el Sorogy STM, Abd Elkader HM, Esmat H, et al. Cholestasis in infants with down syndrome is not due to extrahepatic biliary atresia: Aten-year single Egyptian centre experience. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2019; 12:401–8.
16. Bielawska B, Allard JP. Parenteral nutrition and intestinal failure. *Nutrients*. MDPI AG; 2017;9(5):466. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu9050466>
17. Therrell B, Padilla C, Loeber J, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo G et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Seminars in Perinatology*. 2015;3(39):171–87.
18. Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2019; 16: 346–60.
19. Dick MC, Mowat AP. Hepatitis syndrome in infancy-an epidemiological survey with 10 year follow up. *Archives of Disease in Childhood*. 1985; 60 (6):512-6. doi: 10.1136/adc.60.6.512.
20. Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to “neonatal hepatitis”? *Clinics in Liver Disease*. 2006; 10: 27–53.
21. Chavez Torres R, Vega Hernandez ME. Tamiz neonatal en America Latina: problemas y propuestas derivadas de la practica clinica. *Revista mexicana de pediatria*. 1995;3(62):102–7.
22. Barba EJR. Tamiz neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva. *Revista Mexicana Pediatrica*. 2004;51(3):130–44.
23. Banta-Wright SA, Steiner RD. Tandem Mass Spectrometry in Newborn Screening A Primer for Neonatal and Perinatal Nurses. *J Perinat Neonat Nurs*. 2004; 18 (1): 41-58.
24. Turgeon C, Magera MJ, Allard P, Tortorelli S, Gavrilov D, Oglesbee D, et al. Combined newborn screening for succinylacetone, amino acids, and acylcarnitines in dried blood spots. *Clinical Chemistry*. 2008; 54(4):657–64.
25. Duan Y, Li F, Li Y, Tang Y, Kong X, Feng Z, et al. The role of leucine and its metabolites in protein and energy metabolism. *Amino Acids*. 2016; 48(1):41–51.

26. Parkhitko AA, Jouandin P, Mohr SE, Perrimon N. Methionine metabolism and methyltransferases in the regulation of aging and lifespan extension across species. *Aging Cell*. Blackwell Publishing Ltd; 2019; 18(6) e13034.
27. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 6140, Phenylalanine; [cited 2022 Apr. 5]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phenylalanine>
28. Aldámiz-Echevarría L, Ángel Prieto J. Análisis e interpretación del perfil de aminoácidos en errores innatos del metabolismo. *Anales de Pediatría Continuada*. 2010; 8(1):26–32.
29. Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C. Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases. In: Blau N, Gibson MK, Duran M, Dionisi-Vici C, editors. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. 1st e New York: Springer; 2014. p. 103–42.
30. Waterval WAH, Scheijen JLJM, Ortmans-Ploemen MMJC, Habets-van der Poel CD, Bierau J. Quantitative UPLC-MS/MS analysis of underivatized amino acids in body fluids is a reliable tool for the diagnosis and follow-up of patients with inborn errors of metabolism. *Clinica Chimica Acta*. 2009; 407(1–2):36–42.
31. Foerster BR, Conklin LS, Petrou M, Barker PB, Schwarz KB. Minimal hepatic encephalopathy in children: Evaluation with proton MR spectroscopy. *American Journal of Neuroradiology*. 2009; 30(8):1610–3.
32. Charlton M. Branched-Chain Amino Acids: Metabolism, Physiological Function, and Application. *American Society for Nutrition* [Internet]. 2006; 136:295S-298S. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/136/1/295S/4664143>
33. Baker. Amino Acids in Liver Disease: A Cause of Hepatic Encephalopathy? *JAMA* [Internet]. 1989 Jun; Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
34. Holeček M. Branched-chain amino acid supplementation in treatment of liver cirrhosis: Updated views on how to attenuate their harmful effects on cataplerosis and ammonia formation. *Nutrition*. Elsevier Inc. 2017; 41 p. 80–5.
35. Gielen M, Vanhorebeek I, Wouters PJ, Mesotten D, Wernerman J, van den Berghe G, et al. Amino acid concentrations in critically ill children following cardiac surgery. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2014;15(4):314–28.
36. Su L, Li H, Xie A, Liu D, Rao W, Lan L, et al. Dynamic changes in amino acid concentration profiles in patients with sepsis. *PLoS ONE*. 2015; 10(4).
37. Osorio JH, Pourfarzam M. Determinación de Valores Normales de acilcarnitinas en una población infantil sana como herramienta diagnóstica de errores hereditarios de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos Grasos. *Anales de Pediatría*. 2007;67(6):548–52.

38. Li, S., Gao, D., & Jiang, Y. (2019). Function, Detection and Alteration of Acylcarnitine Metabolism in Hepatocellular Carcinoma. *Metabolites*, 9(2), 36. <https://doi.org/10.3390/metabo9020036>

40. Sood, Vikrant\*; Rawat, Dinesh\*; Khanna, Rajeev\*; Sharma, Shvetank†; Gupta, Prem K.‡; Alam, Seema\*; Sarin, Shiv Kumar§ Study of Carnitine/Acylcarnitine and Amino Acid Profile in Children and Adults with Acute Liver Failure, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*: June 2017 - Volume 64 - Issue 6 - p 869-875 doi: 10.1097/MPG.0000000000001510

# 19 ANEXO

## RECOLECCION DE INFORMACION

INICIALES DE NOMBRE \_\_\_\_\_ N° paciente \_\_\_\_\_

**Género:** femenino ( ) masculino ( )      **Edad:** \_\_ meses      **Procedencia:** rural ( ) urbana ( )

### Tipo de alimentación:

1. Lactancia materna
2. Lactancia mixta
3. Fórmula de inicio
4. Fórmula parcialmente hidrolizada
5. Fórmula extensamente hidrolizada
6. Fórmula elemental
7. Fórmula de arroz/ soya

### Inicio de alimentación complementaria

1. si 2. no

### Etiología identificada:

1. HEPATITIS NEONATAL.
  - 1.1. infección por Citomegalovirus.
  - 1.2. infección por Herpes.
  - 1.3. infección por Bacterias
  - 1.4. infección por Hongos
  - 1.5. Hepatitis neonatal idiopática .
2. ALTERACIONES ANATÓMICAS DE LA VÍA BILIAR
  - 2.1. Atresia de vías biliares
  - 2.2. Quiste de colédoco
  - 2.3. Síndrome de Alagille.
3. ENDOCRINOPATÍAS.
4. OTRAS ETIOLOGÍAS

### Estudios de laboratorio

Laboratorio	Valor
ALT	
AST	
BT	
BI	
BD	
Albúmina	
INR	

Fosfatasa Alcalina	
GGT	

### TAMIZAJE NEONATAL

AMINOACIDO	Valor
Leucina	
Metionina	
Fenilalanina	
Citrulina	
Isoleucina	
Arginina	
Ornitina	
Ácido Glutámico	

### PERFIL DE CARNITINAS

Metabolito	Valor
C0	
C0 LOW	
C2 LOW	
C3	
C3 LOW	
C4OH+C3DC	
C5OH+C4DC	
C5DC+C6OH	
C6DC	
C4	
C5	
C5:1	

C6	
C8	
C8:1	
C16	
C16 LOW	
C16:1OH	
C16OH	

**- Reporte de biopsia hepática**

1. Hepatitis neonatal
2. Obstrucción biliar
3. otros

**- USG hepático y vías biliares**

1. Normal
2. Hepatomegalia
3. Esplenomegalia
4. Alteraciones en la vesícula biliar
5. Ascitis